

Rasagilina w leczeniu choroby Parkinsona

Rascol O, et al. *A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): a prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 415–423.

Chociaż leki dopaminergiczne poprawiają komfort życia osób z chorobą Parkinsona, to z czasem trwania choroby niesprawność pacjentów pogłębia się. W tej sytuacji priorytetem staje się poszukiwanie leków, które spowalniają progresję choroby i opóźniają moment wystąpienia niepełnosprawności. Celem badania ADAGIO jest określenie, czy rasagilina modyfikuje przebieg choroby Parkinsona. W badaniu tym 1176 osób z nieleczoną dotychczas chorobą Parkinsona otrzymywało po randomizacji rasagilinę w dawce 1 lub 2 mg/dobę przez 72 tygodnie (grupa poddana wczesnemu leczeniu) albo przez 36 tygodni placebo, po czym przez kolejne 36 tygodni zażywało rasagilinę (grupa poddana opóźnionemu leczeniu). We wcześniejszych publikacjach wykazano, że rasagilina spowalnia postęp choroby mierzony w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Obecnie badacze analizowali wpływ leczenia rasagiliną na konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwparkinsonowskich oraz codzienną aktywność. Rasagilina w dawce 1 mg (OR: 0,41; 95% CI: 0,25–0,65; $P = 0,0002$) lub 2 mg (OR: 0,41; 95% CI: 0,26–0,64; $P = 0,0001$) w porównaniu z placebo zmniejszała potrzebę podawania innych leków przeciwparkinsonowskich. W 36. tygodniu badania stwierdzono znacząco większą poprawę w zakresie objawów ruchowych oraz aktywności dnia codziennego u pacjentów leczonych rasagiliną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W porównaniu z placebo rasagilina w dawce 1 mg/dobę zmniejszała objawy ruchowe o 1,88 pkt i poprawiała aktywność dnia codziennego o 0,86 pkt w skali UPDRS, a rasagilina w dawce 2 mg zmniejszała objawy ruchowe o 2,18 pkt i poprawiała aktywność dnia codziennego o 0,88 pkt. Obydwie dawki leku były też bardziej skuteczne od placebo w redukcji objawów zmęczenia ocenianych w PFS (*Parkinson Fatigue Scale*). Wyniki badania wskazują, że rasagilina opóźnia czas włączenia innych leków przeciwparkinsonowskich oraz poprawia codzienną aktywność osób z chorobą Parkinsona.

Ekspresja receptora 2A adenozyiny u osób z chorobą Parkinsona

Ramlackhansingh AF, et al. *Adenosine 2A receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease*. *Neurology* 2011; 76: 1811–1816.

Po 5 latach zażywania L-dopy ok. 50% osób z chorobą Parkinsona rozwija dyskinezy. Po 10 latach przyjmowania L-dopy dyskinezy występują u ok. 90% chorych. Patogeneza dyskinez indukowanych L-dopą związana jest ze zmianami impulsacji wysyłanej z prążkowie do wewnętrznej części gałki bladej. Receptor 2A adenozyiny uczestniczy w modulacji transmisji dopaminergicznej. Autorzy pracy oceniali za pomocą tomografii emisji pozytonowej (PET) ekspresję receptora 2A adenozyiny w jądrze ogoniastym, skorupie i wzgórzu u 6 pacjentów z chorobą Parkinsona i dyskinezami indukowanymi L-dopą, 6 pacjentów z chorobą Parkinsona bez dyskinez i u 6 osób zdrowych. Badanie przeprowadzono po 12 godzinach od momentu odstawienia leków przeciwparkinsonowskich. Pacjentom i osobom z grupy kontrolnej podano dożylnie znakowany izotopowo ligand SCH442416, który jest agonistą receptora A2. Wychwyt ligandu w obrębie jądra ogoniastego i skorupy był większy u pacjentów z dyskinezami niż u pacjentów bez dyskinez. Wychwyt ligandu nie różnił się znacząco pomiędzy pacjentami z chorobą Parkinsona bez dyskinez i osobami z grupy kontrolnej. Ekspresja receptora A2 we wzgórzu była podobna we wszystkich trzech grupach. Wyniki badania sugerują zwiększoną ekspresję receptora 2A w zakresie struktur prążkowie u pacjentów z chorobą Parkinsona z dyskinezami i stwarzają podstawy do przeprowadzenia w przyszłości badań lekowych z użyciem substancji działających na receptor dla adenozyiny.

Rola czynnika naczyniowego w patogenezie migreny

Asghar MS, et al. *Evidence for a vascular factor in migraine*. *Ann Neurol* 2011; 69: 635–645.

Pomimo wielu lat badań, mechanizmy powstawania migreny wciąż pozostają słabo poznane. Naczyniowa teoria migreny została zaproponowana już ponad 100 lat temu, ale wciąż nie doczekała się jednoznacznego potwierdzenia. Autorzy pracy oceniali zmiany średnicy naczyń wewnątrz- i zewnątrzmożgowych w trakcie napadu migreny oraz po podaniu sumatryptanu. Naczynia mózgowe uwidoczniono za

pomocą 3-teslowej angiografii rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości. W celu wywołania napadu migreny bez aury 24 pacjentom podano dożylnie peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP), substancję, która poprzez rozszerzenie naczyń mózgowych wywala migrenowy ból głowy. Obwód tętnicy oponowej środkowej w okresie bezbólowym wynosił $4,49 \pm 0,52$ mm i zwiększał się do $4,89 \pm 0,60$ mm w trakcie napadu migreny ($P = 0,001$). Po 30 min od podania sumatryptanu obwód tej tętnicy wynosił $3,86 \pm 0,52$ mm i był znacząco mniejszy niż w okresie bezbólowym na początku badania ($P < 0,001$). Obwód tętnicy środkowej mózgu w okresie bezbólowym na początku badania wynosił $9,46 \pm 1,51$ mm. W trakcie napadu migreny obwód tej tętnicy zwiększał się do $19,48 \pm 1,79$ mm ($P = 0,005$). Po podaniu sumatryptanu obwód tętnicy środkowej mózgu wynosił $10,34 \pm 2,0$ mm i nie różnił się znacząco od obwodu na początku badania ($P = 0,16$). U pacjentów z jednostronnym bólem głowy, poszerzeniu podczas napadu migreny uległy tętnice zlokalizowane po stronie bólu (tętnica oponowa środkowa o 12,49% i tętnica środkowa mózgu o 12,88%), ale nie naczynia zlokalizowane po stronie przeciwnej. Po podaniu sumatryptanu zmniejszył się obwód obu tętnic oponowych środkowych, ale obwód tętnic środkowych mózgu nie uległ istotnym zmianom. U pacjentów z obustronnym bólem głowy w trakcie napadu migreny poszerzeniu uległy tętnice zlokalizowane po obu stronach. Wyniki badania wskazują, że migrena bez aury związana jest z poszerzeniem tętnic wewnątrz- i zewnątrzmożgowych. Ponadto skurcz naczyń zewnątrzczaszkowych, ale nie wewnątrzczaszkowych, związany jest ze zmniejszeniem intensywności bólu.

Obraz kliniczny choroby Charcota-Marie'ego-Tootha spowodowanej mutacją genu *MFN2*

Feely SME, et al. *MFN2 mutations cause severe phenotypes in most patients with CMT2A*. Neurology 2011; 76: 1690–1696.

Choroba Charcota-Marie'ego-Tootha typu 2A (CMT2A) spowodowana jest mutacją genu mitofuzyny 2 (*MFN2*) i stanowi ok. 20% przypadków CMT2. *MFN2* to białko zlokalizowane w błonie zewnętrznej mitochondriów mające aktywność GTP-azy. Białko to odgrywa kluczową rolę w fuzji mitochondriów oraz łączeniu się mitochondriów z błonami retikulum endoplazmatycznego. Autorzy pracy przedstawili obraz kliniczny choroby CMT2A. Mutację w zakresie genu *MFN2* stwierdzono u 21 z 99 pacjentów z CMT2 (21%)

hospitalizowanych w Wayne State University. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowo 6 pacjentów zdiagnozowanych w Londynie. Stopień nasilenia objawów polineuropatii oceniano za pomocą CMT Neuropathy Scale (CMTNS), w której pacjent może uzyskać maksymalnie 36 punktów. Niewielka niepełnosprawność była definiowana jako 1–10 punktów w CMTNS, umiarkowana niesprawność jako 11–20 punktów i ciężka niesprawność jako ≥ 21 punktów. Średnia wieku, w której wystąpiły pierwsze objawy, wynosiła 4,4 roku (zakres: 7 miesięcy – 33 lata) u nosicieli mutacji genu *MFN2* i 41,4 roku (zakres: 1–82 lata) u pacjentów z CMT2 niespowodowaną mutacją genu *MFN2*. U 22 z 27 pacjentów z mutacją genu *MFN2* początek choroby wystąpił przed 10. rokiem życia. Średnia liczba punktów w CMTNS u pacjentów z mutacją genu *MFN2* wynosiła 21; u 17 z 27 pacjentów zaobserwowano dużego stopnia niesprawność. Siedemdziesięciu siedmiu z 78 pacjentów z CMT2 bez mutacji genu *MFN2* pozostawało sprawnymi w 20. roku życia. U 11 pacjentów z CMT2A stwierdzono obecność czysto ruchowej polineuropatii. U kolejnych 5 chorych znacznego stopnia niedowładowi towarzyszyły nasilone zaburzenia czucia głębokiego. U 5 pacjentów stwierdzono zanik nerwu wzrokowego. Wyniki badania sugerują, że mutacje genu *MFN2* powodują wystąpienie polineuropatii o ciężkim przebiegu.

Badanie dyfuzji rezonansu magnetycznego u pacjentów z chorobą Creutzfeldta-Jakoba

Vitali P, et al. *Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias*. Neurology 2011; 76: 1711–1719.

Różnicowanie choroby Creutzfeldta-Jakoba od innych przyczyn szybko postępującego otępienia ma znaczenie kliniczne, ponieważ niektóre przyczyny zakaźne i autoimmunologiczne będące przyczyną demencji są uleczalne. EEG oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego mają ograniczoną przydatność w diagnostyce tej choroby. Autorzy pracy badali użyteczność badania RM mózgu z wykorzystaniem opcji dyfuzji do różnicowania choroby Creutzfeldta-Jakoba od innych przyczyn szybko postępującego otępienia. Do badania włączono 48 pacjentów ze sporadyczną postacią choroby Creutzfeldta-Jakoba, 13 pacjentów z rodzinną postacią choroby Creutzfeldta-Jakoba oraz 29 pacjentów z szybko postępującym otępieniem o innej etiologii. U pacjentów ze sporadyczną postacią tej choroby zmiany hiperintensywne obejmujące

istotę szarą mózgu były lepiej widoczne w sekwencji DWI niż w sekwencji FLAIR i nie ograniczały się nigdy do obszarów układu limbicznego oraz rzadko obejmowały zakręt przedśrodkowy. U pacjentów z postacią sporadyczną choroby Creutzfeldta-Jakoba, u których występowały w DWI zmiany hiperintensywne w obrębie jąder podstawy lub wzgórzu, stwierdzono towarzyszące ograniczenie dyfuzji w sekwencji ADC. Ograniczenia dyfuzji nie obserwowano w sekwencji ADC u żadnego pacjenta z grupy osób z innymi przyczynami otępienia. Ponadto w tej grupie chorych zmiany hiperintensywne były lepiej widoczne w projekcji FLAIR niż w DWI i często ograniczały się do struktur układu limbicznego. Obraz radiologiczny rodzinnej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba był podobny do postaci sporadycznej. Badanie RM miało czułość 96% i swoistość 93% w różnicowaniu choroby Creutzfeldta-Jakoba od innych przyczyn szybko postępującego otępienia.

Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji a ryzyko wad rozwojowych

Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA 2011; 305: 1996–2002.

Autorzy pracy przeanalizowali związek zażywania leków przeciwpadaczkowych nowej generacji z ryzykiem wad rozwojowych u noworodków. W analizie wykorzystano dane pochodzące z narodowego rejestru urodzeń w Danii, obejmujące 837 795 żywo urodzonych noworodków w okresie pomiędzy styczniem 1996 r. a grudniem 2008 r. Spośród 1532 noworodków, których matki zażywały w I trymestrze ciąży jeden z leków przeciwpadaczkowych nowej generacji (lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, gabapentyna, lewetyracetam), poważne wady rozwojowe stwierdzono u 49 z nich (3,2%), podczas gdy u 836 263 noworodków, których matki nie zażywały leków przeciwpadaczkowych, poważne wady rozwojowe wystąpiły w 19 911 przypadkach (2,4%). Poważne wady rozwojowe stwierdzono u 3,7% noworodków, których matki zażywały w I trymestrze ciąży lamotryginę (OR: 1,18; 95% CI: 0,83–1,68), u 2,8% noworodków, których matki zażywały okskarbazepinę (OR: 0,86; 95% CI: 0,46–1,59) i u 4,6% noworodków, których matki zażywały topiramát (OR: 1,44; 95% CI: 0,58–3,58). Poważne wady rozwojowe wykryto u 1 z 59 noworodków (1,7%), które były narażone na działanie gabapentyny oraz u żadnego z 58 noworodków narażonych na działanie lewetyracetamu. Wyniki badania sugerują,

że ryzyko poważnych wad u noworodków narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych nowej generacji jest podobne jak u noworodków, których matki nie zażywały leków przeciwpadaczkowych.

Amitryptylina w porównaniu z duloksetyną w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na cukrzycę

Kaur H., et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy. Diabetes Care 2011; 34: 818–822.

Duloksetyna to selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Lek ten jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu bólu neuropatycznego. Autorzy pracy przeprowadzili badanie metodą podwójnie ślepej próby, porównujące skuteczność amitryptyliny i duloksetyny w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z neuropatią cukrzycową. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu 2, u których natężenie bólu neuropatycznego było większe niż 50 we wzrokowej skali analogowej oceniającej natężenie bólu od 0 do 100. Przez okres 2 tygodni pacjenci zakwalifikowani do badania nie otrzymywali leków przeciwbólowych. Następnie, po randomizacji, pacjenci otrzymywali raz dziennie przed snem amitryptylinę w dawce maksymalnej 50 mg lub duloksetynę w dawce maksymalnej 60 mg. Okres podawania leku wynosił 6 tygodni, po czym przez kolejne 2 tygodnie pacjenci nie otrzymywali leku (okres „wypłukania”). W ciągu kolejnych 6 tygodni pacjenci zażywający wcześniej amitryptylinę otrzymywali duloksetynę i na odwrót. Odpowiedź na leczenie oceniano we wzrokowej skali analogowej. Znaczącą poprawę definowano jako zmniejszenie bólu > 50%, umiarkowaną poprawę jako redukcję bólu o 25–50%, a niewielką poprawę jako zmniejszenie bólu < 25%. Badanie ukończyło 58 osób. Znaczącą, umiarkowaną i niewielką poprawę dolegliwości bólowych stwierdzono odpowiednio u 55%, 24% i 15% osób zażywających amitryptylinę oraz u 59%, 21% i 9% osób zażywających duloksetynę. Obydwa leki były bardziej skuteczne niż placebo w zmniejszaniu natężenia bólu. Objawy niepożądane występowały podobnie często w obu grupach, z wyjątkiem suchości w jamie ustnej, którą znacznie częściej zgłaszali pacjenci leczeni amitryptyliną (55 vs 24%, $P < 0,01$). Wyniki badania sugerują, że amitryptylina i duloksetyna mają podobną skuteczność w łagodzeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z neuropatią cukrzycową.

Izolowane uszkodzenie rdzenia kręgowego jako objaw zespołu paranowotworowego

Flanagan EP, et al. *Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues*. *Neurology* 2011; 76: 2089–2095.

Izolowane uszkodzenie rdzenia kręgowego rzadko jest objawem zespołu paranowotworowego. Autorzy pracy przedstawili obraz kliniczny mielopatii o podłożu paranowotworowym. Do analizy włączono dane 31 pacjentów (w tym 20 kobiet). Kryteriami włączenia do badania były: obecność izolowanych objawów uszkodzenia rdzenia kręgowego oraz (1) obecność nowotworu i typowych autoprzeciwciał paranowotworowych (anty-Hu, anty-Ri, anty-ANNA-3, anty-CRMP-5, anty-amfifizyna, anty-Yo, anty-PCA-2, anti-Ma) lub (2) brak wykrytego nowotworu, ale obecne we krwi antyneuronalne autoprzeciwciała, które z dużych prawdopodobieństwem sugerują obecność nowotworu (anty-amfifizyna, anty-CRMP-1, anty-Yo), lub (3) obecność nowotworu przy braku swoistych autoprzeciwciał. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosiła 62 lata (zakres: 37–79 lat). U wszystkich pacjentów stwierdzono postępujące objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego o podostrym (52%) lub skrytym początku (48%). Obecność swoistych autoprzeciwciał zaobserwowano u 81% chorych. Najczęściej były to przeciwciała przeciwko amfifizynie oraz anty-CRMP-5. Najczęściej zdiagnozowanymi nowotworami były rak płuca i rak sutka. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zostało przeprowadzone u 24 chorych. Wykazało ono obecność zwiększonej liczby limfocytów u 63% osób (mediana liczby leukocytów: 21/ μ l), zwiększonego stężenia białka u 92% osób (mediana stężenia białka: 86 mg/dl) oraz obecność prążków oligoklonalnych u 30% osób. Badanie RM rdzenia ujawniło obecność hiperintensywnych zmian widocznych w obrazach T2-zależnych u 65% pacjentów. U większości pacjentów zmiany w RM obejmowały więcej niż 3 segmenty rdzenia, ulegały wzmocnieniu po podaniu kontrastu i były zlokalizowane symetrycznie w istocie szarej lub drogach rdzenia. Rokowanie w badanej grupie było niekorzystne. W czasie 17 miesięcy obserwacji 52% pacjentów rozwinęło ciężką niepełnosprawność i nie było w stanie poruszać się samodzielnie. Wyniki badania sugerują, że symetryczne zajęcie dróg lub istoty szarej rdzenia obejmujące więcej niż 3 segmenty powinno budzić podejrzenie zespołu paranowotworowego.

Ostatnio opublikowane wytyczne

Bril V, England J, Franklin GM, et al. *Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. *Neurology* 2011; 76: 1758–1765.

Evers S, Goadsby P, Jensen R, et al. *Treatment of miscellaneous idiopathic headache disorders (group 4 of the IHS classification) – Report of an EFNS task force*. *Eur J Neurol* 2011; 18: 803-812.

Opracował: dr med. Tomasz Dziedzic